

LA INTERACCIÓN ENTRE LOS LÍPIDOS NUTRICIONALES Y LA MICROBIOTA INTESTINAL REGULA EL METABOLISMO DEL COLESTEROL HEPÁTICO

Caesar R, Nygren H, Orešič M, Bäckhed F

La microbiota intestinal ejerce influencia en muchos aspectos del metabolismo del huésped. Se ha demostrado previamente que la presencia de la microbiota intestinal remodela la composición de los lípidos. Aquí hemos investigado cómo la interacción entre la microbiota intestinal y los lípidos dietarios regula la composición de los lípidos en el hígado y plasma y la expresión de los genes en el hígado. Los ratones libres de gérmenes y criados convencionalmente fueron alimentados durante 11 semanas con una dieta de manteca de cerdo o aceite de pescado. Realizamos el análisis lipodómico del hígado y suero, y análisis de micromatrices del hígado. Según lo esperado, la mayoría de las variaciones en el conjunto de datos lipodómicos fue inducida por la dieta, y la abundancia de la mayoría de las clases de lípidos difería entre ratones alimentados con manteca de cerdo y aceite de pescado. Sin embargo, la microbiota

intestinal también afectó la composición lipídica. La microbiota intestinal aumentó los niveles hepáticos de colesterol y los esteres de colesterol en ratones alimentados con manteca de cerdo, pero no en ratones alimentados con aceite de pescado. Los niveles séricos de colesterol y esteres de colesterol no fueron afectados por la microbiota intestinal. Los genes que codifican enzimas involucradas en la biosíntesis del colesterol disminuyeron por la microbiota intestinal en ratones alimentados con manteca de cerdo y expresados a un nivel más bajo en los ratones alimentados con aceite de pescado independiente del estado microbiano. En resumen, demostramos que la regulación del metabolismo del colesterol hepático inducido por la microbiota intestinal depende de la composición lipídica nutricional.

J. Lipid Res. 2016 57:(3) 474-481. doi:10.1194/jlr.M065847

LA EXPRESIÓN DE LOS GENES DE LOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS ES SENSIBLE A LA OBESIDAD MATERNA Y LA PÉRDIDA DE PESO CON RELACIÓN AL CRECIMIENTO FETAL EN RATONES

Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, Jouneau L, Prézélin A, Lecoutre S, Breton C, Jammes H, Junien C, Gabory A

Introducción: la obesidad materna impacta sobre el crecimiento fetal y los resultados del embarazo. Se recomienda a las mujeres obesas la pérdida de peso preconcepción para contrarrestar los efectos perjudiciales de la obesidad en la fertilidad y embarazo. Continúa siendo escasamente explorado si la pérdida de peso es beneficiosa/perjudicial para las crías. Los mecanismos epigenéticos podrían verse afectados por los cambios en el peso materno perturbando la expresión de genes clave del desarrollo en la placenta o el feto.

Objetivos: investigar los efectos de la obesidad materna crónica en el crecimiento del feto-placenta junto con los mecanismos epigenéticos subyacentes. Asimismo hemos evaluado si la pérdida de peso pre-concepción podría aliviar estos efectos.

Resultados: los ratones hembra se alimentaron en grupos, dieta control (grupo CTRL), dieta alta en grasas (grupo obeso (OB) o dieta alta en grasas alternada con dieta control dos meses antes de la concepción (grupo pérdida de peso -WL-). En el apareamiento, las hembras del grupo OB presentaron un fenotipo obeso mientras que las hembras del grupo WL normalizaron los parámetros metabólicos. En

el día embrionario 18.5 (E18.5), los fetos del grupo hembras OB presentaron restricción del crecimiento fetal (FGR; -13%) y un 28% de los fetos fue pequeño para la edad gestacional (SGA). Los fetos de las hembras del grupo WL normalizaron este fenotipo. Se midió en 60 genes los mecanismos epigenéticos en 32 genes metabólicos en el hígado fetal, laberinto placentario y zona de unión. Se revelaron 23 genes alterados por trayectorias de peso materno en al menos uno de tres tejidos. El hígado del feto y el laberinto placentario fueron más sensibles a la obesidad materna que la zona de unión. Un tercio (18/60) de los mecanismos epigenéticos de los genes se expresó de manera diferencial entre al menos dos grupos maternos. Curiosamente los genes involucrados en la vía de acetilación de histona se alteraron de manera particular (13/18) en el grupo OB, la lisina acetiltransferasa y la proteína 2 que contiene bromodominio aumentaron mientras que la histona de acetilasa mayormente disminuyó. En el grupo WL la expresión de sólo un subgrupo de estos genes se normalizó.

Conclusiones: el presente estudio resalta la alta sensibilidad de la expresión del gen de los mecanismos epigenéti-

LA INTERACCIÓN ENTRE LOS LÍPIDOS NUTRICIONALES Y LA MICROBIOTA INTESTINAL REGULA EL METABOLISMO DEL COLESTEROL HEPÁTICO

Caesar R, Nygren H, Orešič M, Bäckhed F

La microbiota intestinal ejerce influencia en muchos aspectos del metabolismo del huésped. Se ha demostrado previamente que la presencia de la microbiota intestinal remodela la composición de los lípidos. Aquí hemos investigado cómo la interacción entre la microbiota intestinal y los lípidos dietarios regula la composición de los lípidos en el hígado y plasma y la expresión de los genes en el hígado. Los ratones libres de gérmenes y criados convencionalmente fueron alimentados durante 11 semanas con una dieta de manteca de cerdo o aceite de pescado. Realizamos el análisis lipodómico del hígado y suero, y análisis de micromatrices del hígado. Según lo esperado, la mayoría de las variaciones en el conjunto de datos lipodómicos fue inducida por la dieta, y la abundancia de la mayoría de las clases de lípidos difería entre ratones alimentados con manteca de cerdo y aceite de pescado. Sin embargo, la microbiota

intestinal también afectó la composición lipídica. La microbiota intestinal aumentó los niveles hepáticos de colesterol y los esteres de colesterol en ratones alimentados con manteca de cerdo, pero no en ratones alimentados con aceite de pescado. Los niveles séricos de colesterol y esteres de colesterol no fueron afectados por la microbiota intestinal. Los genes que codifican enzimas involucradas en la biosíntesis del colesterol disminuyeron por la microbiota intestinal en ratones alimentados con manteca de cerdo y expresados a un nivel más bajo en los ratones alimentados con aceite de pescado independiente del estado microbiano. En resumen, demostramos que la regulación del metabolismo del colesterol hepático inducido por la microbiota intestinal depende de la composición lipídica nutricional.

J. Lipid Res. 2016 57:(3) 474-481. doi:10.1194/jlr.M065847

LA EXPRESIÓN DE LOS GENES DE LOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS ES SENSIBLE A LA OBESIDAD MATERNA Y LA PÉRDIDA DE PESO CON RELACIÓN AL CRECIMIENTO FETAL EN RATONES

Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, Jouneau L, Prézélin A, Lecoutre S, Breton C, Jammes H, Junien C, Gabory A

Introducción: la obesidad materna impacta sobre el crecimiento fetal y los resultados del embarazo. Se recomienda a las mujeres obesas la pérdida de peso preconcepción para contrarrestar los efectos perjudiciales de la obesidad en la fertilidad y embarazo. Continúa siendo escasamente explorado si la pérdida de peso es beneficiosa/perjudicial para las crías. Los mecanismos epigenéticos podrían verse afectados por los cambios en el peso materno perturbando la expresión de genes clave del desarrollo en la placenta o el feto.

Objetivos: investigar los efectos de la obesidad materna crónica en el crecimiento del feto-placenta junto con los mecanismos epigenéticos subyacentes. Asimismo hemos evaluado si la pérdida de peso pre-concepción podría aliviar estos efectos.

Resultados: los ratones hembra se alimentaron en grupos, dieta control (grupo CTRL), dieta alta en grasas (grupo obeso (OB) o dieta alta en grasas alternada con dieta control dos meses antes de la concepción (grupo pérdida de peso -WL-). En el apareamiento, las hembras del grupo OB presentaron un fenotipo obeso mientras que las hembras del grupo WL normalizaron los parámetros metabólicos. En

el día embrionario 18.5 (E18.5), los fetos del grupo hembras OB presentaron restricción del crecimiento fetal (FGR; -13%) y un 28% de los fetos fue pequeño para la edad gestacional (SGA). Los fetos de las hembras del grupo WL normalizaron este fenotipo. Se midió en 60 genes los mecanismos epigenéticos en 32 genes metabólicos en el hígado fetal, laberinto placentario y zona de unión. Se revelaron 23 genes alterados por trayectorias de peso materno en al menos uno de tres tejidos. El hígado del feto y el laberinto placentario fueron más sensibles a la obesidad materna que la zona de unión. Un tercio (18/60) de los mecanismos epigenéticos de los genes se expresó de manera diferencial entre al menos dos grupos maternos. Curiosamente los genes involucrados en la vía de acetilación de histona se alteraron de manera particular (13/18) en el grupo OB, la lisina acetiltransferasa y la proteína 2 que contiene bromodominio aumentaron mientras que la histona de acetilasa mayormente disminuyó. En el grupo WL la expresión de sólo un subgrupo de estos genes se normalizó.

Conclusiones: el presente estudio resalta la alta sensibilidad de la expresión del gen de los mecanismos epigenéti-

cos de los genes, y particularmente la vía de acetilación de histona a la obesidad materna. Estos cambios transcripcionales inducidos por la obesidad pueden alterar el epigenoma de la placenta y el hígado conduciendo a la FGR.

La pérdida de peso pre-concepción parece ser beneficiosa al crecimiento fetal, pero algunos efectos de la obesidad previa se mantuvieron en el fenotipo de las crías.

Clinical Epigenetics. 2016, 8:22. DOI: 10.1186/s13148-016-0188-3

LA EXCRECIÓN DE SODIO EN ORINA ASOCIADA A EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INDIVIDUOS CON Y SIN HIPERTENSIÓN: UN ANÁLISIS GLOBAL DE DATOS DE CUATRO ESTUDIOS

Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, y col.

Antecedentes: diversos estudios reportaron una asociación en forma de curva J entre la excreción de sodio en orina y los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Se desconoce si estas asociaciones varían entre individuos hipertensos y no hipertensos. Nos hemos enfocado en explorar si la asociación entre la ingesta de sodio y los eventos cardiovasculares y la mortalidad de cualquier causa se modifican por el estado de hipertensión.

Métodos: en este análisis global hemos estudiado 133.118 individuos (63.559 hipertensos y 69.559 no hipertensos), edad promedio de 55 años (rango 45-63), de 49 países en cuatro grandes estudios prospectivos y estimado 24-h de excreción de sodio en orina (como medida del nivel de ingesta del grupo). Hemos relacionado este criterio de valoración con eventos combinado de muerte y eventos cardiovasculares mayores durante una media de 4.2 años (rango 3-5) y presión arterial.

Hallazgos: la ingesta elevada de sodio se asoció con mayor aumento en la presión arterial sistólica en individuos con hipertensión (2.08 mmHg por cada g de aumento de sodio) en comparación con individuos no hipertensos (1.22 mmHg por g; interacción $p < 0.0001$). En los individuos hipertensos (6.835 eventos), con excreción de sodio de 7 g/día o más (7.006 [11%] de la población con hipertensión: HR 1.23 [IC 95% 1.11-1.37]; $p < 0.0001$) y menor de 3 g/

día (7006 [11%] HR 1.34 [1.23-1.47]; $p < 0.0001$). Ambas se asociaron con el riesgo aumentado comparado con la excreción de sodio de 4-5 g/día (referencia al 25% de la población de hipertensos). En los individuos no hipertensos (3.021 eventos), en comparación con 4-5 g/día (18 508 [27%] de la población no hipertensa), la mayor excreción de sodio no estuvo asociada con el riesgo del criterio de valoración combinado (≥ 7 g/día en 6.271 [9%] de la población no hipertensa; HR 0.90 [95% IC 0.76-1.08]; $p = 0.2547$), mientras que una excreción menor de 3 g/día se asoció a un riesgo significativamente aumentado (7.547 [11%] de la población no hipertensa; HR 1.26 [95% IC 1.10-1.45]; $p = 0.0009$).

Conclusión: en comparación con la ingesta moderada de sodio, la ingesta de sodio alta se asoció a un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y muerte en poblaciones hipertensas (sin asociación en poblaciones con presión arterial normal), mientras que la asociación de la ingesta de sodio baja con el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y muerte se observó en hipertensos y no hipertensos. Estos datos sugieren que disminuir la ingesta de sodio está mejor orientada en poblaciones con hipertensión que consumen dietas altas en sodio.

The Lancet Published Online: 20 May 2016 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30467-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30467-6).

cos de los genes, y particularmente la vía de acetilación de histona a la obesidad materna. Estos cambios transcripcionales inducidos por la obesidad pueden alterar el epigenoma de la placenta y el hígado conduciendo a la FGR.

La pérdida de peso pre-concepción parece ser beneficiosa al crecimiento fetal, pero algunos efectos de la obesidad previa se mantuvieron en el fenotipo de las crías.

Clinical Epigenetics. 2016, 8:22. DOI: 10.1186/s13148-016-0188-3

LA EXCRECIÓN DE SODIO EN ORINA ASOCIADA A EVENTOS CARDIOVASCULARES EN INDIVIDUOS CON Y SIN HIPERTENSIÓN: UN ANÁLISIS GLOBAL DE DATOS DE CUATRO ESTUDIOS

Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, y col.

Antecedentes: diversos estudios reportaron una asociación en forma de curva J entre la excreción de sodio en orina y los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Se desconoce si estas asociaciones varían entre individuos hipertensos y no hipertensos. Nos hemos enfocado en explorar si la asociación entre la ingesta de sodio y los eventos cardiovasculares y la mortalidad de cualquier causa se modifican por el estado de hipertensión.

Métodos: en este análisis global hemos estudiado 133.118 individuos (63.559 hipertensos y 69.559 no hipertensos), edad promedio de 55 años (rango 45-63), de 49 países en cuatro grandes estudios prospectivos y estimado 24-h de excreción de sodio en orina (como medida del nivel de ingesta del grupo). Hemos relacionado este criterio de valoración con eventos combinado de muerte y eventos cardiovasculares mayores durante una media de 4.2 años (rango 3-5) y presión arterial.

Hallazgos: la ingesta elevada de sodio se asoció con mayor aumento en la presión arterial sistólica en individuos con hipertensión (2.08 mmHg por cada g de aumento de sodio) en comparación con individuos no hipertensos (1.22 mmHg por g; interacción $p < 0.0001$). En los individuos hipertensos (6.835 eventos), con excreción de sodio de 7 g/día o más (7.006 [11%] de la población con hipertensión: HR 1.23 [IC 95% 1.11-1.37]; $p < 0.0001$) y menor de 3 g/

día (7006 [11%] HR 1.34 [1.23-1.47]; $p < 0.0001$). Ambas se asociaron con el riesgo aumentado comparado con la excreción de sodio de 4-5 g/día (referencia al 25% de la población de hipertensos). En los individuos no hipertensos (3.021 eventos), en comparación con 4-5 g/día (18 508 [27%] de la población no hipertensa), la mayor excreción de sodio no estuvo asociada con el riesgo del criterio de valoración combinado (≥ 7 g/día en 6.271 [9%] de la población no hipertensa; HR 0.90 [95% IC 0.76-1.08]; $p = 0.2547$), mientras que una excreción menor de 3 g/día se asoció a un riesgo significativamente aumentado (7.547 [11%] de la población no hipertensa; HR 1.26 [95% IC 1.10-1.45]; $p = 0.0009$).

Conclusión: en comparación con la ingesta moderada de sodio, la ingesta de sodio alta se asoció a un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y muerte en poblaciones hipertensas (sin asociación en poblaciones con presión arterial normal), mientras que la asociación de la ingesta de sodio baja con el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y muerte se observó en hipertensos y no hipertensos. Estos datos sugieren que disminuir la ingesta de sodio está mejor orientada en poblaciones con hipertensión que consumen dietas altas en sodio.

The Lancet Published Online: 20 May 2016 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30467-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30467-6).